

Zur Physiologie und Pathologie von Gallium und Indium

von
Eberhard Rohn
aus
Berlin

1971

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Institut für Rechtsmedizin
der Universität Erlangen-Nürnberg
Direktor: Professor Dr. Dr. E. Weinig

Zur Physiologie und Pathologie von Gallium und Indium

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt
von
Eberhard Rohn
aus
Berlin

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät der
Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. G. Koch
Referent: Prof. Dr. Dr. Geldmacher-v. Mallinckrodt
Korreferent: Prof. Dr. Dr. E. Weinig

Tag der mündlichen Prüfung: 30.11.1971

Inhaltsverzeichnis

Seite

A) <u>Einleitung und Problemstellung</u>	5
B) <u>Gallium</u>	7
I. Verwendung von Gallium	7
II. Stoffwechsel von Gallium	8
III. Ausscheidung von Gallium	9
a) <u>beim Menschen</u>	9
b) <u>Beim Tier</u>	11
IV. Ablagerungen und Abwanderung in den Knochen	12
V. Über die Bindung des Galliums im Serum	12
VI. Biologische Wirksamkeit und Toxizität von Gallium	13
a) <u>beim Menschen</u>	13
α) Allgemeine Erscheinungen	13
β) Auswirkungen auf das Blut	15
b) <u>beim Tier</u>	17
α) Über den Mechanismus der toxischen Wirkung	17
β) Verschiedene Verbindungen	18
c) <u>Der Einfluß von Galliumtrichlorid auf den Prothrombinspiegel und die Rekalzifizierungszeit beim Tier</u>	23
d) <u>Auswirkung innerer Bestrahlung mit Gallium-72 auf die Respiration beim Tier</u>	25

VII.	Autopsie - Studien der Verteilung von Gallium-72	26
VIII.	Therapie mit Gallium-72	27
IX.	Radioaktives Gallium in der Diagnostik	29
C)	<u>Indium</u>	31
I.	Eigenschaften und Vorkommen von Indium	31
II.	Indium in der Industrie	32
III.	Physiologische Eigenschaften und Stoff- wechsel von Indium	32
IV.	Darstellung von Körperorganen mit In 113m	34
V.	Toxizität von Indium für Tiere	36
	a) <u>Indiumsulfat</u>	36
	b) <u>Indiumtrichlorid</u>	38
VI.	Beeinflussung der Indiumvergiftung durch Nebenschilddrüsenhormon und Dihydrotachysterin	39
VII.	Indium in der Therapie	40
	a) <u>Bei experimenteller Syphilis</u>	40
	b) <u>Bei Trypanosomenkrankheiten</u>	40
D)	<u>Diskussion und Zusammenfassung</u>	43
E)	<u>Literaturverzeichnis</u>	44

A) Einleitung und Problemstellung

Mendelejeff sagte nach Aufstellung seines Periodensystems im Jahre 1871 ein dem Aluminium ähnliches Element voraus, das das annähernde Atomgewicht 69 und einen auffallend niederen Schmelzpunkt haben müsse. Dieses Element wurde 4 Jahre später von Lecoq de Boisbaudran in pyrenäischen Zinkblenden entdeckt und nach seinem Vaterland Gallium genannt.

Gallium ist ein glänzendes, weißes, weiches und dehnbares Metall mit dem Atomgewicht 69,72 und den Isotopen 69 und 71. Es ist meist 3-, seltener 1- und 2-wertig. Es hat die Ordnungszahl 31. Gallium schmilzt in der menschlichen Hand. Flüssiges Gallium zeigt einen Silberglanz, an der Luft ist es beständig. Es verbrennt erst in reinem Sauerstoff unter hohem Druck. Von Wasser und Salpetersäure wird es kaum angegriffen, wohl aber von Chlor, Brom, Jod, Kalilauge, Salzsäure und Schwefelsäure.

Gallium kommt in dem obersten, etwa 16 km dicken Anteil der festen Erdkruste zu 0,0014 % vor. Da es leicht in die Kristallgitter von Aluminiumverbindungen eindringt, kann man es in den meisten Aluminiummineralien, wie Bauxit, Tonerde spektroskopisch nachweisen. Zinkblenden enthalten bis zu 0,002 % Gallium. Spuren von Gallium findet man auch im Mansfelder Kupferschiefer. Der Galliumgehalt des Flugstaubs von nordenglischen Kohlen soll bis zu 0,75 % erreichen. Das galliumreichste Mineral ist der Gallit (RÖMPP 1966). Gallium wird elektrolytisch aus Natriumaluminiumlaugen der Tonerdefabrikation gewonnen und zu GaAs für Halbleiter verarbeitet. Die Galliumsalze werden von Basen unter Bildung makromolekularer Hydroxyde gefällt, sodaß die Speicherung des Radioisotopes Ga 72

im rethikuloendothelialen System verständlich wird (BERSIN 1963).

Meerorganismen beziehen ihr Gallium aus dem Schlamm des Meerbodens. Der durchschnittliche Gehalt liegt bei 0,07 ppm (BERSIN 1963).

Im Jahre 1863 entdeckten REICH und RICHTER auf spektralanalytischem Wege das Indium in der Freiburger Zinkblende. Das Spektrum des Indiums zeigt eine intensiv blaue und eine schwächere violette Linie. Es ist ein seltenes, silberweißes und dehnbares Metall. Indium hat das Atomgewicht 114,8 und steht in der Gruppe 3 B des Periodischen Systems. In seinen Verbindungen ist es meist dreiwertig. Es ist in geringen Mengen weit im Gesteinsmantel der Erde verbreitet. Ebenso findet man es in der Hydrosphäre. Indium kommt in geringen Mengen in Zinnerzen und in Wolframerzen vor. Gallium ist oft in Zink- und Zinnerzen mit Indium verbunden.

Die jährliche Produktion liegt bei 10 Tonnen (JAHNEL 1940).

Ga, In, Tl stehen in einer Gruppe des Periodischen Systems. Tl ist hoch toxisch. In dieser Arbeit soll nun ein Überblick gegeben werden über die biologische Wirksamkeit und über die Toxizität von Gallium und Indium.

B) Gallium
=====

I. Verwendung von Gallium

ROCHER berichtet über den Gebrauch von kleineren Mengen von Gallium in Legierungen, sowie als chemischer Katalysator. Es werde auch als Ersatz für Quecksilber in Zahnfüllungen und Thermometern gebraucht. LEVADITI habe einst Galliumtartrat bei der experimentellen Behandlung der Syphilis benutzt. Fleckenteste an Menschen hätten keine Reizung der Haut gezeigt. Die Autoren schlossen, daß diese Materialien relativ untoxisch sind, soweit es das wahrscheinliche Ausgesetztsein in der Industrie betrifft. Gallium wird zusammen mit schwer schmelzbarem Quarzglas bei der Herstellung von Thermometern verwendet, die zwischen -15° und 1200° messen können. Gallium kann auch anstelle von Quecksilber als ungiftige Sperrflüssigkeit für Gasvolumenmessungen bei höheren Temperaturen benützt werden, zu Verschlüssen automatischer Feuerlöschvorrichtungen, als Wärmeaustauscher in Kernreaktoren, zu Lampenfüllungen, anstelle von Quecksilber als Spiegelbelag, in der Spektrographie und zur Abdichtung von Vakuumapparaten. Galliumchlorid wird gelegentlich als Katalysator zur Chlorierung von Benzol benützt.

WATERSTRAT hat 1964 Gallium-Palladium-Legierungen in Bezug auf ihre Eigenschaften für Zahnfüllungen untersucht. Er fand einige Eigenschaften, durch die sie dem Amalgam überlegen sind:

- 1) Die Fähigkeit, den Zahn anzufeuchten
- 2) Größere Festigkeit gegen Beanspruchungen
- 3) Bessere Beibehaltung der Festigkeit bei höheren Temperaturen
- 4) Ein Wärmeausdehnungskoeffizient, der näher an dem der menschlichen Zähne liegt.

Im Moment ist das einzige, was den Gebrauch von Gallium-Palladium-Legierungen noch verhindert, die mangelhafte Kenntnis der Gewebeverträglichkeit und die Haltbarkeit im Mund. Bei subdermalen Einpflanzungen von Gallium-Palladium-Legierungen wurde eine Wanderung von Legierungsteilchen in die umliegenden Gewebe beobachtet, wobei bizarre Zellreaktionen, Nekrosen und eitrige Exsudate auftraten. Vorläufige Ergebnisse bei Hunden weisen keine Pulpa-Irritation oder Schwärzung der Zähne durch die Gallium-Palladium-Legierungen auf.

II. Stoffwechsel von Gallium

DUDLEY, MADDOX und LA RUE (1949) fanden, daß injiziertes Gallium über den Urin ausgeschieden wird, wobei mehr als 85 % einer fast toxischen Dosis länger als 10 Tage im Kaninchen geblieben war. Leber und Milz hielten beträchtliche Mengen teilweise länger als 30 Tage. Gallium dringt in weniger als 4 Stunden in den Knochen ein und wird in großem Ausmaß bis zu über 90 Tagen dort behalten. Das im Plasma transportierte Gallium war innerhalb von 24 Stunden daraus verschwunden. Die Injektionsart beeinflusste den anfänglichen Gallium-

gehalt im Plasma deutlich. Bei intravenöser Gabe war der Galliumgehalt anfangs hoch und sank dann während der ersten 6 Stunden schnell ab. Die subcutane Injektion verursachte nur eine mäßige Konzentration im Plasma, die nach 24 Stunden auf eine konstante Menge absank. Tödliche oder fast tödliche Mengen injizierten Galliumlaktates riefen keine bedeutenden Veränderungen der Formelemente des Blutes hervor.

DUDLEY, MUNN und HENRY (1949) betrachten Galliumzitrat als ein brauchbares Medium für die Eingebung von löslichem Gallium. Es gewährte eine schnelle Lokalisierung von Gallium in Knochenstrukturen. Nach subcutaner Injektion von Zitrat bei Ratte, Kaninchen und Hund, nehmen nur Knochen und Niere große Mengen des Elementes auf, während andere Gewebe keine bedeutenden Konzentrationen enthalten.

III. Ausscheidung von Gallium

a) Beim Menschen

BRUNER, GRAY, ROOT und BRUCER fanden 1953 eine Tendenz zu höherer Galliumausscheidung bei höheren Dosen. Die stärkste Galliumexkretion im Urin fand während der ersten 24 Stunden statt. Bei höheren Dosen war die absolute Menge, die im Körper blieb, weit größer. Die Retention war, unabhängig von Krankheit und Dosis bei den einzelnen Patienten unterschiedlich. Das im Körper gebliebene Gallium hatte keinen Einfluß auf die Ausscheidung der folgenden Dosen. Es fand sich kein Hinweis auf eine Schädigung des Urogenitaltraktes.

Die folgende Tabelle 1 zeigt die Urinexkretion von Patienten, die ungefähr 1 mc und höhere Dosen bekamen.

Tabelle 1 Stadien der Urinausscheidung von Gallium 72 beim Menschen (BRUNER, GRAY, ROOT und BRUCER 1953)

Diagnose	Dosis	Prozent der ausgeschiedenen Dosis					
		1.Tag			2.Tag	3.Tag	4.Tag
		(in Abschnitten von 8 Stunden)					
		1.Teil	2.Teil	3.Teil			
Multiples Myelom	0,92	13,0	5,0	5,0	6,0	3,0	2,0
Multiples Myelom	1,0	13,0	10,0	5,0	24,0	3,0	
Osteosarkom	1,0	2,0	8,0	3,0	5,0	2,0	
Osteosarkom	1,91	19,0	13,0	5,0	5,0	3,0	
Chronisch Myeloische Leukämie	1,84	5,0		6,0	3,0	2,0	1,0
M. Hodgkin	1,0	13,0	3,0	2,0	3,0	2,0	
Lymphosarkom	1,6	5,0	5,0	2,0	3,0	1,0	1,0

BRUCER, ANDREWS und BRUNER (1953) fanden, daß bei Gaben von 1,5 bis 5 mg Ga/kg Körpergewicht 50 % in den ersten 24 Stunden durch die Nieren ausgeschieden wurden.

b) Beim Tier

DUDLEY, MUNN und HENRY (1950) fanden, daß Kaninchen nach subcutaner Injektion von Gallium 72 als Ziträt 30-55 % der Gesamtdosis innerhalb von 16 Stunden im Urin ausscheiden, während die Knochenstrukturen zusätzlich 30-48 % innerhalb dieser Zeit absorbieren. Die Ausscheidung verlaufe vorwiegend über den Urin. Bestimmte Mengen würden auch durch die gastrointestinalen Schleimhäute ausgeschieden. Der Inhalt des Magen-Darm-Traktes enthalte 1-2 % der subcutanen Dosis binnen 12-18 Stunden nach der Injektion.

Auch DUDLEY, MADDOX und LA RUE (1949) fanden, daß injiziertes Gallium über den Urin ausgeschieden wird, wobei jedoch mehr als 85 % einer fast toxischen Dosis länger als 10 Tage im Kaninchen geblieben war.

DUDLEY und MARRER (1952) stellten bei Untersuchungen mit Galliumziträt fest, daß die Verabreichung von verschiedenen komplexen Wirkstoffen, wie NH_4Cl und BAL kein bedeutendes Anwachsen der Galliumausscheidung im Urin hervorrief.

IV. Ablagerungen und Abwanderung in den Knochen

DUDLEY und MARRER (1952) stellten bei ihren Untersuchungen an Ratten und Kaninchen fest, daß das Galliumquantum, das nach Gaben von Galliumzitrat im normalen Knochen abgelagert wird, vom Weg der Verabreichung unabhängig ist, dafür aber direkt proportional der Dosis zwischen 1 und 15 mg Ga/kg. Der Galliumgehalt im normalen Knochen sank zwischen 24 Stunden und 6 Monaten nach Gabe von Galliumzitrat nur geringfügig ab.

V. Über die Bindung des Galliums im Serum

HARTMAN und HAYES (1969) stellten mit Hilfe von Ultrafiltration, Gleichgewichtsdialyse und Gelfiltration Untersuchungen über die Bindung des Galliums im Serum von Kaninchen an. Die Ergebnisse stützten die Hypothese, daß die hohen Blutspiegel von Gallium (in Zitratform), die man anfangs beobachtete, wenn kleine Mengen von Gallium (in Zitratform) intravenös gegeben wurden, durch die Bindung an Serumbestandteile bedingt waren.

Die Untersuchungen mit Hilfe der Ultrafiltration ließen vermuten, daß die Bindung durch einen Bestandteil des Serums mit einem Molekulargewicht von über 10.000 erfolgte. Man vermutet, daß diese Bestandteile Proteine sind. Der Prozentgehalt des hinzugefügten Galliums (in Zitratform), das an das Kaninchenserum gebunden wurde, nahm bei Konzentrationen über $3,6 \times 10^{-2}$ $\mu\text{mol}/10 \text{ ml}$ ab und fiel bei Konzentrationen von $7,2 \mu\text{mol}/10 \text{ ml}$ auf 4% ab. Sehr viel höhere Konzentrationen verursachten eine

weitere Abnahme des gebundenen Galliums im Serum. Die Bindung des Galliums im Serum war relativ unabhängig von einem Wechsel des pH-Wertes, solange dieser nicht mehr als 6,5 betrug.

VI. Biologische Wirksamkeit und Toxizität von Gallium

a) Beim Menschen

α) Allgemeine Erscheinungen

ANDREWS, ROOT und KERNAN (1953) unternahmen klinische Versuche mit radioaktivem Gallium und intravenösen Injektionen von Ga 72 bei Patienten mit unheilbaren Neoplasmen. Radioaktives Gallium wurde zweimal wöchentlich gegeben. Über einen Tropfapparat gab man Dosen zwischen 10 und 100 mc.

Die erste bis zweite Dosis war meist ohne Wirkung auf den Patienten gewesen. Bei einigen war Schläfrigkeit eingetreten. Später zeigte sich Anorexie, Erbrechen, Appetitlosigkeit und metallischer Geschmack. Bei größeren Dosen traten gastrointestinale Störungen auf. Man fand auch dermatologische Veränderungen im Sinne von Follikulitiden, maculopapulären Ausschlägen, allgemeine Dermatitis und Ödemen in der Haut und im subcutanen Gewebe. Juckreiz hatte fast immer bestanden. Die Erscheinungen waren einige Tage nach Therapiestop verschwunden. Bei zwei Patienten waren Hämorrhagien der Retina aufgetreten.

BRUCER, ANDREWS und BRUNER (1953) fanden, daß sich die Strahlungstoxizität von Gallium 72 beim Menschen meist bei der 3. oder 4. Dosis von 1,5 bis 5,0 mg Ga^{+++} /kg, die zweimal wöchentlich gegeben wurde, zeigte. Auf Anorexie folgte Unwohlsein, dann Erbrechen und starker Gewichtsverlust. Wenn geringere Dosen über längere Zeit verabreicht wurden, entstand gelegentlich ein schwerer, trockener, maculopapulärer, schuppiger Hautausschlag. Leukozyten, Hämoglobin- und Hämatokritwerte nahmen stark ab. Die Abnahme der Werte im Blut setzte sich ein bis zwei Wochen nach der letzten Gabe fort. Dann erfolgte die Normalisierung. Bei erneuter Gabe von Gallium 72 kam es zu den gleichen Folgeerscheinungen, die aber schneller und heftiger einsetzten. Die Strahlungstoxizität ist schwer von der des stabilen Galliums zu unterscheiden, da beide gleiche Charakteristika aufweisen. Eine subakute Strahlungskrankheit scheint schneller aufzutreten, als chemische Toxizität.

BRUCER, ANDREWS und BRUNER (1953) fanden eine relativ geringe Toxizität von Galliumzitrat bei Ratten, eine ziemlich hohe bei Hunden. Beim Menschen liege sie vermutlich dazwischen.

Beim Menschen zeigte sich bei Dosen zwischen 1,5 und 5,0 mg Ga /kg zweimal wöchentlich eine geringe Anorexie, Unwohlsein und eine bedeutende Verringerung der Anzahl der Leukozyten und Erythrozyten. Die mittlere tödliche Dosis (LD 10) liege für den Menschen bei ungefähr 20 mg Ga^{+++} /kg Körpergewicht.

B) Auswirkungen auf das Blut

ANDRES, ROOT und KERMAN (1953) gaben zweimal wöchentlich Gallium 72 über einen Tropfapparat in Dosen von 10 und 100 mc.

Sie fanden zuerst eine relative Lymphopenie mit Leukopenie. Später sei eine Thrombopenie aufgetreten. Bei Knochenmarksuntersuchungen fand man eine Hypoplasie aller Markelemente. Man habe hauptsächlich Vorstufen von Erythrozyten, Plasmazellen und reticuloendotheliale Elemente gefunden. Nach Behandlungsende sei das Blutbild bald besser geworden. Die Erythrozyten hatten sich als erste regeneriert, später die Leukozyten, dann die Thrombozyten. Wegen dieser Knochenmarkshypoplasie seien schnell Infektionen, besonders Pneumonien entstanden.

ANDREWS, ROOT und KERMAN (1953) fanden keine bedeutenden Veränderungen im Urin, in der Leber und beim Reststickstoff. Im normalen Knochen fanden sie Gallium autoradiographisch direkt unter dem Periost, beim wachsenden Knochen an den Epiphysenlinien.

WOLLINS und BOND untersuchten 1958 während einer therapeutischen Behandlung von bösartigen, metastatischen und diffusen primären Knochengeschwüren mit intravenösen Gaben von Gallium 72 die Auswirkungen auf das Blut.

Bei allen behandelten Patienten handelte es sich um fortgeschrittene Tumore, bei einigen primär im Knochen, bei den meisten um Metastasen im Knochen oder in der Prostata. Alle 21 waren vorher konventionell behandelt worden.

Da der Grad der zu erwartenden hämatologischen Wirkung dieses Isotops wenig bekannt war, wurden bei der Therapie

nur mäßige Dosen angewendet. Um eine hämatologische Untersuchung zwischen den Gaben vornehmen zu können, wurde willkürlich ein zweiwöchiger Abstand zwischen den Verabreichungen festgesetzt. Nachdem es offenbar wurde, daß die größte hämatologische Depression erst nach wenigstens 4 Wochen feststellbar war, wurden längere Abstände gewählt. Von den 21 Patienten starben oder verließen 11 das Krankenhaus, ehe eine hämatologische Untersuchung möglich war. Bei den restlichen Patienten war trotz unterschiedlicher Gesamtdosen und Dosierungsraten, die Form der hämatologischen Reaktion gleich, obwohl es beträchtliche individuelle Unterschiede gab. Diese individuellen Unterschiede ließen sich teilweise auf die Natur und den Verbreitungsgrad der bösartigen Geschwulst, sowie auf die vorherige Therapie (Tiefen-Röntgenbestrahlung) zurückführen, ebenso wie auf die Variationen in der Therapie. Nach intravenöser Gabe von verschieden starken Dosen von Ga 72 als Ziträt (50 mc bis 85,5 mc) ließen sich im zeitlichen Ablauf der Veränderungen im Blutbild keine erheblichen Unterschiede zum Zeitablauf nach einer äußeren Bestrahlung des ganzen Körpers feststellen.

Der Wirkungsgrad übertraf die Schätzungen, die über die vom Isotop ausgehende Bestrahlung des ganzen Körpers angestellt worden waren. Für dieses Ergebnis könnte die Ablagerung des Isotops im Knochen verantwortlich sein.

Tiefe und Dauer der Depression der Blutplättchen waren wahrscheinlich die besten Anzeichen für den Grad der Knochenmarksschädigung nach der Bestrahlung und können eventuell auch als Merkmale für die Gesamtschädigung des Marks durch frühere Bestrahlung dienen.

Die Auswirkung großer Strahlungsdosen auf das Knochenmark schien bis zu einem Punkte kumulativ zu sein, von dem ab eine Regenerierung wahrscheinlich nicht mehr möglich ist.

Es wurde festgestellt, daß eine Gesamtzahl aller weissen Blutkörperchen unter 1000 und eine Anzahl der Blutplättchen unter 25 000 wochenlang weder eine Infektion noch eine starke Blutung zur Folge hatte, und daß schließlich eine Erholung eintrat.

b) Beim Tier

q) Über den Mechanismus der toxischen Wirkung

NANETTI und VALLINI (1964) untersuchten an Mäusen durch die Anwendung geeigneter zytochemischer Methoden, mit einer für das RNS selektiven Färbung, den Mechanismus der toxischen Wirkung des Metalls. Sie beobachteten, daß die Wirkung des GaCl_3 , die sich bereits in der ersten Phase der Vergiftung ankündigte, ihr Maximum nach 24 Stunden erreichte. Hier fand man neben den morphologischen auch tiefgreifende Veränderungen zytochemischer Art. Der Vergleich der strukturellen Veränderungen, hervorgerufen durch eine sehr starke Depression des Mitose-Rhythmus, und des gleichzeitige Manifestwerden der Schädigung des RNS, ließen die Hypothese begründet erscheinen, daß die toxische Wirkung des Metalls hauptsächlich auf der Schädigung allgemeiner Systeme beruhe, die, sei es für den Vollzug der Mitose, sei es für die Synthese des RNS, von Notwendigkeit sind. Dieses

scheint auch dadurch bestätigt, daß mit der Wiederaufnahme der Mitoseerscheinungen sich auch der RNS-Bestand des Zytoplasmas wieder normalisierte.

B) Verschiedene Verbindungen

BRUNER, COOPER und REHBOCK (1953) machten Untersuchungen mit Galliumzitrat bei Hunden und Ratten. Es wurde radioaktives und normales Gallium verwendet. Einzeldosen bis 223 mg/kg Körpergewicht waren bei Ratten nicht tödlich. Bei höheren Dosen trat der Tod innerhalb von 24 Stunden ein. Die 10-tägige mittlere tödliche Dosis (LD 50) für Ratten lag bei über 220 mg/kg Körpergewicht. Während der ersten 4-8 Tage nach der Injektion höherer Dosen nahmen die Ratten wenig Nahrung zu sich, hatten leichte Diarrhoen und verloren ungefähr 15 % des Körpergewichtes. Nach 30 Tagen war das normale Körpergewicht wieder erreicht. Histologisch fand sich in den Nieren eine schwache trübe Schwellung. In der Milz fand sich vermehrt Hämosiderin. Auf dem Höhepunkt der Reaktion zeigten die Schnitte geringe oder mittlere Schäden der Nierentubuli und lymphoide Degeneration.

Die Toxizität von Einzeldosen bei Hunden zeigte sich in schnellem Gewichtsverlust und Diarrhoen. Der Stuhl war übelriechend, schwärzlich und zeigte Blutspuren. Der Urin enthielt stets viele Erythrozyten, granulöse und hyaline Bestandteile und Eiweiß, aber keinen Zucker. Der Harnstoff-Stickstoffgehalt im Blut von Tieren die nach 4 Tagen starben, lag bei 190 und 300 mg%, war aber bei Tieren, die nach 24-72 Stunden starben, nicht be-

merkenwert erhöht. Der Hämoglobingehalt war im allgemeinen proportional dem Grad der Entkräftung. Die Autopsie ergab halb flüssiges Material mit Blut im Gastrointestinaltrakt, doch seien Blutaustrittsstellen nicht auffindbar gewesen. Die Nieren seien vergrößert und blaß gewesen, die Lymphknoten stark vergrößert und fest. Regelmäßig wurde eine Bronchopneumonie festgestellt. Histologisch zeigten die Nieren Zerstörungen von der trüben Schwellung bis zu schweren Nekrosen. Die Lymphknoten zeigten eine Nekrose der lymphoiden Elemente mit polymorphkerniger Infiltration. Leber, Pankreas, Herz, Därme und Knochenmark zeigten außer einer Hyperämie keinen pathologischen Befund. Bei Hunden, welche die akute Phase überlebten, waren die histologischen Befunde negativ, mit Ausnahme einer leichten Hyperplasie der Lymphknoten, aplastischen Veränderungen des Knochenmarkes und leichten bis mäßigen Zeichen vorangegangener tubulärer Schäden. Leber, Milz und Niere zeigten beträchtliche Mengen von Gallium (8-70 $\mu\text{g/g}$ Nassgewicht).

Bei der Verabreichung wiederholter kleinerer Dosen waren die gastrointestinalen Störungen gering, sonst bestand aber eine deutliche Toxizität. Alle Tiere starben spätestens nach der achten Dosis von 2,5 mg/kg zweimal wöchentlich. Anorexie, Entkräftung und Gewichtsverlust waren geringer als bei den Einzeldosen. Die Harnstoff-Stickstoff-Werte lagen beim Tode zwischen 175 und 250 mg%, doch zeigte die Leber histologisch geringere Schäden. Die Reaktion der Lymphknoten war abgeschwächt.

Als mittlere tödliche Dosis (LD 50) für intravenöse Injektionen von Galliumzitrat beim Hund, fanden BRUNLER, COOPER und REHBOCK (1953) ungefähr 15-20 mg/kg. Bei

Galliumlaktat war die toxische Wirkung doppelt so groß. Als unmittelbare Todesursache sei eine Urämie nach akuter Schädigung der Nierentubuli anzunehmen.

PODOSINOVSKY fand 1964 nach intragastrischen und intraperitonealen Injektionen bei weißen Mäusen, daß Galliumnitrat toxischer ist als Galliumoxyd und Galliumnitrit. Der LD_{50} -Wert des Galliumnitrats lag bei 4,2 mg/kg. Wiederholte kurzzeitige und länger ausgedehnte orale Gaben in Dosierungen von 0,42 und 0,21 mg/kg Galliumnitrat wirkten schwach toxisch auf das Wachstum der Tiere, ihren Proteinstoffwechsel, die enzymatische Aktivität und auf das Parenchym der Organe. Die schwache Absorption des löslichen Galliumnitrats durch den Verdauungstrakt verhindert die Anhäufung im Körper. Die aggressivste der untersuchten Substanzen war das Nitrat, das die Augenschleimhaut und das ganze Integument reizte.

DUDLEY, HENRY und LINDSLEY (1950) injizierten Hunden und Ziegen subcutan Galliumlaktat. Die Lösungen enthielten 5 mg Ga/ml. Bei einer Dosierung von über 20 mg Ga/kg/Kg verendeten alle Tiere innerhalb von vier Tagen.

Galliumzitrat in einer Menge von 1 mg Ga/kg Nahrung wurde Ratten 13 Wochen lang im Rahmen einer Diät gegeben. Die durchschnittliche Aufnahme betrug mindestens 10 mg pro Tier und Tag für eine Dauer von 13 Wochen. Von den zwei Gruppen zu je 10 Ratten starb ein Tier. Am Ende der Periode waren alle Tiere in sehr guter Verfassung.

Bei der chemischen Untersuchung der getöteten Ratten wurde in den Nieren nur eine Spur von Gallium gefunden, während im Oberschenkelkopf wenig höhere Konzentrationen zu finden waren (3-8 ppm). Es wurde festgestellt,

daß Galliumzitrat vom Gastrointestinal-Trakt im allgemeinen nicht absorbiert wird.

Intravenös wurde einer Anzahl von Tieren Galliumzitrat in einer Menge von 20 - 50 mg Ga/kg verabreicht. Als Sofortreaktion trat eine akute Atemlähmung auf, welche aber besonders von der Geschwindigkeit der Injektion abhing. Die Tiere sind häufig durch künstliche Beatmung, bis zur Beendigung der akuten Phase wiederbelebt worden. Auf diese Phase folgte eine Muskellähmung, die weitere 3 - 4 Minuten anhielt. Die Tiere, die diese anfänglichen Anfälle überstanden, lebten weiter und zeigten keine oder nur wenige weitere Auswirkungen, wenn die Dosis unter der tödlichen Grenze blieb. Von den Kaninchen, welche die anfänglichen Atembeschwerden überstanden, starben drei von zehn innerhalb von 10 Tagen nach einer Einzeldosis von 20 - 25 mg Ga/kg. Die Überlebenden waren in schlechtem Zustand und verloren an Gewicht. Sechzig Tage nach der Injektion waren sie in bester Verfassung. Bei den Hunden verursachte eine Dosierung von 15 - 20 mg Ga/kg bei drei von sechs Tieren den Tod.

Weiter wurde festgestellt, daß mit abnehmender Größe der Tierarten die toxische Wirkung des injizierten Galliums erheblich abnimmt. Die mittlere tödliche Dosis lag für weiße Mäuse bei 600 mg Ga/kg, für ausgewachsene weiße Ratten bei 100, für Kaninchen bei 45, und für Hunde und Ziegen bei weniger als 15 mg Ga/kg. Es ließ sich auch ein Trend zu größerer Empfindlichkeit bei höherem Alter und Körpergewicht feststellen.

Folgende Anzeichen der Vergiftung nach subcutaner Injektion wurden beobachtet: verminderte Aktivität, geringere Nahrungs- und Wasseraufnahme, Diarrhöen,

Paralyse der hinteren Partien. Diese Paralyse schritt weiter fort, bis das Tier an Asphyxie einging.

Die Symptome nach intravenöser Injektion von Galliumzitrat bei den größeren Arten sind offenbar durch eine Lähmung bestimmter motorischer Atemzentren bedingt. Das Herz wird wahrscheinlich nicht direkt betroffen.

Blut- und Urinuntersuchungen deuteten auf Nierenschäden bei den Kaninchen. Es traten Albuminurie und Glukosurie auf. Harnstoff und Stickstoff im Blut stiegen an. Daraus ergab sich eine unkompenzierte Azidose mit Veränderungen des Natrium- und Kaliumspiegels im Serum. Ein Anstieg der Blutglukose mit einem Höhepunkt nach 48 Stunden wurde festgestellt. Untersuchungen über den Gastransport ergaben, daß die Fähigkeit des Plasmas, CO_2 zu binden, innerhalb von 48 Stunden, auf 35 % der Norm sank. Der CO_2 -Gehalt des Blutes fiel bis auf 60 % des Normalwertes. Die Aufnahmefähigkeit für Sauerstoff war nicht verändert.

Zusammen mit dem Absinken des CO_2 -Gehaltes trat ein Absinken des pH-Wertes im Blut auf 7,0 - 7,1 ein.

Dieser Zustand unkompenzierter Azidose ist die wahrscheinliche Ursache für den Tod jener Tiere, die während der ersten 4 Tage nach der Injektion starben; die überlebenden Tiere zeigten ein fortschreitendes Ansteigen des pH-Wertes im Blut.

Auch die Natrium- und Kaliumveränderungen im Serum wurden untersucht. Durch Herzpunktion wurde Kaninchen Blut entnommen und die Elektrolyte im Serum bestimmt. Innerhalb von 24 Stunden nach der Injektion sank der Natriumgehalt um durchschnittlich 15 %. Im Urin stieg Natrium

nicht an. Nach 48 Stunden stieg der Natriumgehalt des Blutes wieder. Die Ausscheidung im Urin sank auf die Hälfte des normalen Wertes. Zum Teil sei dies aber durch verringerte Nahrungsaufnahme zu erklären. Die Veränderungen des Kaliums im Serum entsprachen denen des Natriums.

Bei Urinuntersuchungen fand man, daß nach subcutaner Injektion während der folgenden 4 Tage eine Volumenerhöhung von 33 % erfolgte, obwohl die Wasseraufnahme nur 80 % der Norm betrug. Im Urin einiger Kaninchen fand man okkultes Blut. Zucker war bei mehr als der Hälfte der Tiere vorhanden und beinahe alle hatten deutlich Eiweiß im Urin.

Aus diesen Veränderungen schloß man, daß große Dosen von Galliumzitrat zuerst deutliche Nierenschäden hervorrufen.

c) Der Einfluß von Galliumtrichlorid auf den Prothrombinspiegel und die Rekalkifizierungszeit beim Tier

VALLINI (1963) gab Kaninchen 250 mg Galliumtrichlorid pro 1 kg KG subcutan. Er fand in der ersten Stunde eine Verminderung des Prothrombinwertes von 13 % und nach 48 Stunden eine Verminderung von 29,2 %. Nach 96 Stunden zeigte sich eine Verminderung von 17,7 % gegenüber den Kontrollwerten. Bei einer Dosis von 500 mg/kg KG waren die Unterschiede wesentlich deutlicher. Nach 24 Stunden fand er eine Minderung um 28 %. Nach 48 Stunden bestand eine Minderung von 30,9 %, während nach 96

Stunden der Behandlung eine wesentliche Steigerung zur Normalquote der Prothrombinwerte beobachtet wurde.

Die Zeit der Rekalzifizierung bei einer Dosis von 250 mg zeigte gegenüber dem Normalwert eine Erhöhung von 19 sec. bei 24 Stunden, übergehend von einem Anfangsmittelwert von 97 sec. bis zu einem Wert von 116 sec., also einer Steigerung von 19,5 %. Bei 48 Stunden zeigte sich ein Mittelwert von 131 sec., also eine Steigerung von 35 %, während bei 96 Stunden die Tendenz zur Rückkehr zu den mittleren Kontrollwerten festgestellt wurde mit einer Zeit von 119 sec., die jedoch noch immer eine Erhöhung von 22,6 % gegenüber den mittleren Kontrollwerten ergab.

Bei einer Dosis von 500 mg/kg sind die Zeiten der Rekalzifizierung im wesentlichen gleich denjenigen der geringeren Dosis.

Eine wesentliche Veränderung der ersten Phase der Blutgerinnung durch Galliumtrichlorid konnte also festgestellt werden. Als Ursache für das Prothrombindefizit wird ein durch das Metall verursachter Leberzellschaden und eine erschwerte Resorption von Vitamin K infolge einer Darmschädigung angenommen.

Die verzögerte Rekalzifizierung durch Kalkmangel wird durch eine Schädigung des Nierenparenchyms erklärt.

d) Auswirkung innerer Bestrahlung mit Gallium-72 auf
die Respiration beim Tier

PERKINS und INGOLS versuchten 1953 festzustellen, ob die Respiration oder der Sauerstoffverbrauch des Gewebes im Verhältnis zur Stärke der inneren Bestrahlung des Gewebes beeinträchtigt wird. Ratten wurde eine Mischung aus stabilem Gallium und Gallium 72-zitrat oder nur stabiles Galliumzitrat injiziert. In bestimmten Abständen nach der Injektion wurde die Leber auf den Sauerstoffquotienten, Glykogen und Wassergehalt hin untersucht. Während der 18-Stunden-Periode differierten die Q_{O_2} -Werte (= Sauerstoffquotient) zwischen den unbehandelten Tieren und den mit stabilem Gallium oder Gallium 72 plus stabilem Gallium behandelten erheblich. Stabiles Gallium allein hatte 6-12 Stunden lang eine hemmende Wirkung auf den Sauerstoffverbrauch. Gallium 72 plus stabiles Gallium bewirkte eine stärkere Abnahme im Q_{O_2} und die Hemmung dauerte 18-24 Stunden. Histologische Abnormitäten bestanden nicht. Der Glykogengehalt blieb bei den radioaktiven Ratten länger niedrig. Der Wassergehalt war in der Leber unbeeinflusst.

PERKINS und INGOLS (1953) machten auch Experimente über einen längeren Zeitraum. Acht Ratten bekamen vier Wochen lang zweimal wöchentlich eine durchschnittliche Strahlungsdosis von 1,7 mc/kg Ga 72. Acht andere bekamen die gleiche Menge stabilen Galliums. Die Tötung erfolgte 96 Stunden nach der Injektion. Q_{O_2} wurde in beiden Versuchen gleichermaßen stark gehemmt. Die Wirkung der Strahlung hielt nicht 96 Stunden an,

doch hemmte das angesammelte Gallium die Respiration noch zu diesem Zeitpunkt. Die Strahlung von Ga 72 verursachte eine leichte Leukopenie. Das stabile Gallium blieb hier ohne Einfluß. Das Hämoglobin verringerte sich bei beiden Tiergruppen. Die Strahlungsmenge war also ohne Einfluß auf die Produktion des Hämoglobins, doch wurde diese durch das Gallium gehemmt. Histologisch war kein Leberschaden feststellbar.

Der Galliumgehalt in der Leber von Ratten nach Gabe von stabilem Gallium betrug zwischen 2 - 3 $\mu\text{g/g}$, bei den bestrahlten Tieren zwischen 1 - 7 $\mu\text{g/g}$. Die bestrahlten Ratten hatten durchschnittlich 26 g Gewichtsverlust und Diarrhöen ungefähr 16 Tage nach der Injektion. Die Ratten mit Gaben von stabilem Gallium hatten nur durchschnittlich 2 g Gewichtsverlust, und Diarrhöen erst nach 24 Tagen.

VII. Autopsie-Studien der Verteilung von Gallium-72

BRUCER, ANDREWS, REHBOCK, ROOT und GRAY fanden 1953, daß die Organkonzentrationen von stabilem Gallium sehr verschieden von denen des Gallium 72 waren. In Haut und Hirngewebe waren die Konzentrationen von stabilem Gallium und Gallium 72 gleich. Der schnelle Sättigungswert sei wohl die Ursache hierfür gewesen. Die radioaktive Dosis war in der Niere höher als erwartet, in der Lunge fand man eine starke Konzentration, die Leber hatte eine hohe Ablagerung bei Plasmozytomen, eine niedrige bei Sarkomen.

VIII. Therapie mit Gallium-72

BRUCER, ANDREWS und BRUNER untersuchten 1953 den therapeutischen Wert von Gallium an Patienten mit den verschiedensten Krebsarten. Die meisten hatten Osteosarkome mit Metastasen in der Lunge oder ausgedehnte Plasmacytome. Der Rest hatte Tumoren in weichen Geweben mit Metastasen in den Knochen. Man gab Dosen zwischen 1,5 und 5 mg Ga/kg Körpergewicht. Nach Injektion großer Dosen von Gallium 72 in den Blutkreislauf fand man ein schnelles Auftreten in Knochen und Eingeweiden. Ungefähr 50 % wurden in den ersten 24 Stunden durch die Nieren ausgeschieden. Man fand spezifische Ablagerungen in weichen Geweben bei Metastasen von Osteosarkomen. Die Ablagerungen seien jedoch variabel und anscheinend nicht in den Tumorzellen liegend, sondern mehr an Stellen früher Verkalkung. Höhere Konzentrationen fand man auch in Gegenden osteoblastischer Metastasen in Plasmacytomen und in Knochenmetastasen von Carcinomen im weichen Gewebe. Offensichtlich wurde es in den Zonen abgelagert, die unmittelbar an die Gebiete mit normaler Reaktion der Knochen auf Tumore angrenzten. Dennoch sei der therapeutische Nutzen gering, weil die unterschiedliche Konzentration in Relation zu den inneren Organen nur viele Tage nach der Injektion optimal ist. Folgende Gründe sprechen gegen Gallium 72 als therapeutisches Mittel:

1. Das Isotop trat nur an einigen Stellen des Tumors hochkonzentriert auf.
2. Wegen der kurzen Halbwertszeit des Isotops entwickelt sich die relativ hohe Konzentration in

Tumoren erst, nachdem sich der größte Teil der Strahlungsenergie verbraucht hat.

3. Unerwünschte Strahlungsauswirkungen traten im ganzen Körper bereits bei subtherapeutischen Dosen auf.
4. Die Entwicklung von chemischer Gallium-Toxizität wirkte sich bei länger dauernder Dosierung ungünstig aus.

KING, BRADY und DUDLEY(1952) glauben, daß dieses Isotop für Diagnose und Therapie wenig verspricht. Bei ihren klinischen Versuchen hatte die Toxizität die Menge des zu verabreichenden radioaktiven Galliums stark begrenzt.

ANDREWS, ROOT und KERMAN (1953) behandelten Patienten mit unheilbaren Neoplasmen, auch chronische Leukämien und einen Morbus Hodgkin mit radioaktivem Gallium und intravenösen Injektionen von Gallium 72. Radioaktives Gallium wurde zweimal wöchentlich gegeben. Über einen Tropfapparat gab man Dosen zwischen 10 und 100 mc.

Die Läsionen der Osteosarkome zeigten eine ausgeprägte Fähigkeit das Gallium selektiv aus dem Blut zu ziehen. Die Verteilung in diesen Läsionen war unregelmäßig und konnte nicht auf eine bestimmte morphologische Eigenschaft des Tumors bezogen werden. Es hat sich eine deutliche Tendenz der Isotopen, sich in diesen Läsionen und neben Stellen mit Kalzifikation zu konzentrieren, gezeigt. Destruktive Knochenläsionen zeigten allgemein geringe Galliumkonzentrationen im Zentrum, doch manchmal deutliche Ablagerungen dort, wo das Neoplasma in normalen Knochen eindrang. Es scheint sich eine deutliche Tendenz zur Ablagerung von Gallium an Stellen mit osteoblastischer oder osteolytischer Knochenaktivität abzuzeichnen.

Die Versuche hatten aber keinerlei klinische Besserung nach Behandlung mit Gallium gezeigt. Es gab nur einzelne Fälle vorübergehender Besserung bei metastatischen Karzinomen. Nur in einem Fall zeigten Röntgenaufnahmen eine Rekalzifizierung von osteolytischen Läsionen. Bei Patienten mit primären Knochensarkomen konnte keine Abnahme des Wuchses primärer oder metastatischer Läsionen festgestellt werden. In mehreren Fällen waren die Läsionen während der Therapie mit großen Dosen sogar sehr schnell gewachsen. Gallium hatte sich in diesen Versuchen als therapeutisch wertlos erwiesen.

IX. Radioaktives Gallium in der Diagnostik

COSTTE, LAJANI, DESGREZ, MAY, MASSIAS und GUERIN untersuchten 1957 bei 120 Patienten die Fixation von radioaktivem Gallium bei verschiedenen Knochenkrankheiten. Bei bösartigen Knochenschäden beobachtete man die Fixationsanomalien am häufigsten. Nur fünfmal war der Test bei insgesamt 75 bösartigen Osteopathien normal, das heißt, die Fixation entsprach derjenigen beim gesunden Skelett unter den gleichen Bedingungen. Bei den gutartigen Schäden gab es Fälle wo der Test praktisch immer normal erschien, zum Beispiel bei der Osteomalacie, der Osteoporose, bei den angeborenen Knochenanomalien und beim Kummel-Verneuil Syndrom. Bei den Osteoitiden und den Osteoarthritis waren die Ergebnisse unterschiedlich. Mehrere Morbus-Pott Fälle zeigten wenige Fixationsanomalien, während andere Knochentuberkulosen oder Gelenktuberkulosen das Isotop stark

fixierten. Der Morbus Paget unterscheidet sich sehr von den obengenannten Gruppen. Die Fixationsprozente liegen hier bedeutend höher. Einen Zusammenhang zwischen den Fixationsmodalitäten und den anatomisch-radiologischen Schäden zu präzisieren ist kaum möglich. Der diagnostische Wert dieser Tests liege darin, daß man einen bösartigen Schaden mit mehr als 90 %iger Sicherheit feststellen könne. Eine anormale Antwort reiche aber nicht aus, um die Bösartigkeit eines Knochenschadens festzustellen. Die Ergebnisse des radioaktiven Galliumtestes hätten jedoch keinen absoluten Wert. Man dürfe sie nur in Zusammenhang mit den klinischen Befunden interpretieren. Im Folgenden sind die Ergebnisse des Galliumtestes bei verschiedenen Osteopathien zusammengestellt.

Tabelle 2: Ergebnisse des Galliumtestes in verschiedenen Osteopathien. Fixation von radioaktivem Gallium bei verschiedenen Knochenkrankheiten (COSTTE, LAJANI, DESGREZ, MAY, MASSIAS und GUERIN 1957)

Diagnose	Hyper- fixation	Hypo- fixation	Heterogene Fixation	normaler Test
Knochenmetastasen	35	7	8	3
Primär bösartige Knochentumoren	1		4	
Myelom	2	4	2	
Morbus Hodgkin	4			
seltene Osteopathien	1	2		
Osteoeitiden und Osteoarthritis	4			
Osteomalacie und Osteoporose		1		
verschied. gutartige Knochenschäden				5
Morbus Paget	19		1	

SHEALY, ARONOW und BROWNELL (1964) ermittelten in Gallium 68 einen möglichen Stoff, um Verletzungen im Gehirn zu untersuchen. Einige Verbindungen sind eventuell bei Hilfe von Positronenkameras brauchbar. Da Gallium relativ billig zu bekommen ist, seien weitere Untersuchungen der Mühe wert.

C) Indium

I. Eigenschaften und Vorkommen von Indium

Das von REICH und RICHTER entdeckte Indium ähnelt dem Zinn, es ist sehr weich und dehnbar. In Luft ist es stabil, brennt aber nach Erhitzung mit einer blauroten Flamme, wobei sich In_2O_3 bildet. Die Oberfläche bleibt glänzend bis zum Schmelzpunkt. Bei höheren Temperaturen bildet es einen Oxydfilm. Das Trichlorid ist flüssig; das Sulfat hygroskopisch. Von gegenwärtig größtem Interesse für die Industrie sind die Antimon-Arsen- und Germanium-Verbindungen. (STOKINGER 1962).

Die Hydrolyse von Indiumsalzen führt zu mehrkernigen Komplexen. Indiumsalze wirken leicht adstringierend. Sie werden bei oraler Gabe schwer resorbiert. Bei subcutaner Injektion erhöhen sie die Hydrophilie der Haut. Mit Nucleinsäuren bildet Indium unlösliche Komplexe in Abhängigkeit vom pH-Wert. Oral verabfolgt oder eingeatmet wird In_2O_3 gut vertragen. Die löslichen Verbindungen sind parenteral gegeben nicht untoxisch (BERSIN 1963).

Indium ist in geringen Mengen im Gesteinsmantel der Erde verbreitet. Ebenso kommt es in der Hydrosphäre, in Zinnerzen und Wolframerzen vor (JAHNEL 1940).

II. Indium in der Industrie

Indium findet viel Verwendung als Schutz für Metalloberflächen. Es wird in vielen Legierungen zur Erhöhung der Festigkeit gebraucht. Es kann zu Be- und Cu-Legierungen zugesetzt werden. Als Gleitmittel setzt man es Graphit zu. Indiumoxyd und Indiumsulfid werden in der elektrischen Industrie wegen ihrer Fluoreszenz verwendet. In_2O_3 wird mit Schwefel zur Herstellung von gelbem Glas gebraucht. Zunehmenden Gebrauch findet es in Transistoren (STOKINGER 1962).

III. Physiologische Eigenschaften und Stoffwechsel von Indium

Bei parenteraler Applikation ist Indium bei Tieren eines der am meisten toxischen Elemente. Bruchteile von einem Milligramm pro kg von bestimmten Indiumsalzen sind intravenös gegeben bei Nagetieren tödlich. In_2O_3 war weniger toxisch als InCl_3 . Einzelne intraperitoneale Dosen von 955 mg/kg waren 9 Tage nach der Injektion für Ratten tödlich. Mit der Nahrung aufgenommenes In_2O_3 war bei Ratten praktisch nicht toxisch. Eine Aufnahme von 8 % In_2O_3 enthaltender Nahrung über 3 Monate hatte keinen sichtbaren Einfluß auf das Wachstum, die Mortalität und das Gewebe (STOKINGER 1962).

Grobe Zeichen einer Indiumvergiftung seien verminderte Futteraufnahme und Wasserverbrauch mit Gewichtsverlust, Lungenödem, Blutschäden und degenerative Veränderungen

in Leber und Nieren. Mc CORD und Mitarbeiter (1942) beschrieben weiterhin eine Paralyse der Hinterbeine bei Kaninchen durch InCl_3 , degenerative Veränderungen im Urogenitaltrakt, lokalisierte krampfartige Bewegungen, Nasenbluten und gesteigerte Reflexe.

DOWNS und Mitarbeiter (1959) bemerkten eine leichte Abnahme des Hämoglobins und Hämatokrits, ein Ansteigen der Neutrophilen und einen Abfall der Lymphozyten. Die Nieren zeigten nekrotische Veränderungen im proximalen Teil der Tubuli. Es fand aber eine Regeneration mit typischem und atypischem Epithel statt.

Oral gegeben wird In_2O_3 nur etwa zu 0,2 - 0,4 % vom Magen-Darm-Trakt von Hunden resorbiert. Der Gehalt der Leber von Ratten an InCl_3 nach intraperitonealen Dosen war mehr als zweimal so groß wie nach intravenösen Gaben. Im Gegensatz dazu war der Gehalt der Nieren bei intravenöser Gabe doppelt so groß. Die Ausscheidung mit dem Stuhl war bei intravenöser und intraperitonealer Zufuhr die gleiche. Die Urinausscheidung war nach intravenöser Gabe größer als nach intraperitonealer Gabe. Subcutane Gaben von Indiumzitrat zeigten eine Resorption von 85- 90 % der Dosis. Die Verteilung in den Geweben war ungefähr gleich: Haut, Muskel, Knochen enthielten einen großen Teil der Dosis, während die tracheobronchialen Lymphknoten, die Milz, die Nieren und die Leber höhere Konzentrationen enthielten. Ungefähr 60 % der Dosis hatte die Lunge in zwei Wochen verlassen. Danach sank die Elimination so, daß nur 82 % nach 9 Wochen die Lunge verlassen hatten (STOKINGER 1962).

IV. Darstellung von Körperorganen mit In^{113}m

POTCHEN, ADATEPE, WELCH, ARCHER und STUDER untersuchten 1968 die Möglichkeiten der Darstellung von Körperorganen mit Indium In^{113}m . Die klinische Anwendbarkeit von radioaktiven Isotopen hängt von der Zuverlässigkeit ab, mit der durch sie pathophysiologische Zustände im Körper beurteilt werden können. Die Substanz sollte eine kurze Halbwertszeit haben, sodaß die Dauer der Strahlenexposition nicht über die Zeit, in der Informationen erlangt werden, hinaus geht.

Indium In^{113}m hat eine Halbwertszeit von 1,7 Stunden und eine Strahlung von 390 kev. Diese Energie und die Halbwertszeit sind für die meisten klinischen Apparate brauchbar. Ein anderer Vorteil ist die Art der Herstellung, bei der Indium In^{113} gebrauchsfertig aus einem Generator kommt, der das Isotop Sn^{113} enthält. Die entsprechende lange Halbwertszeit (180 Tage) vermindert die Kosten des Isotopes indem es die Auswechslung des Generators alle 6 Monate erlaubt. So ist Indium In^{113} auch in Gebieten verfügbar, die weit entfernt vom Ort der Auslieferung sind. Diese Betrachtung ist umso bedeutender wenn man bedenkt, daß die Verfügbarkeit des Materials der Anwendung eine Grenze setzt. Diese Eigenschaften von Indium In^{113}m sollten es zum brauchbarsten radioaktiven Nukleid für die klinische Verwendung machen, wenn man eine einfache Methode entwickeln könnte, Verbindungen zur spezifischen Organdarstellung herzustellen.

Die Faktoren, die die kolloidale Teilchengröße von Indium regeln, sind der pH-Wert, die chemische Reinheit und die Temperatur. Zur Darstellung des Herzblutes

wird der pH-Wert mit einem Phosphatpuffer von 1,4 auf 1,7 gebracht. Zur Darstellung der Leber werden Teilchen von weniger als 1μ durch Anhebung des pH-Wertes auf 3,5 bis 3,7 hergestellt. Bei einem pH-Wert von 6 steigt die Aufnahme in der Milz. Teilchen, die größer als 10μ sind, erhält man bei einem pH-Wert von 11,5. Diese werden zur Darstellung der Lunge benutzt. Für jede Darstellung werden Mengen von $2\mu\text{c}$ bis $10\mu\text{c}$ gebraucht. Es wird weiter ausgeführt, daß es wünschenswert ist, homogene Teilchen zu haben, um ein bestimmtes Organ zu markieren. Da die Kolloide des Indiums nicht homogen sind, bieten sie die Möglichkeit, das Herzblut und die Lungen darzustellen. Indium $\text{In}113\text{m}$ macht eine klarere Definition des Herzblutes als bisher möglich. Die Darstellung der Leber mit Indium $\text{In}113\text{m}$ hat sehr gute Resultate bei Schäden in der Tiefe erbracht.

Man glaubte, bessere Ergebnisse als mit kolloidalem Gold $\text{Au}198$ zu erhalten. Die Ergebnisse reichten jedoch nicht aus, um sicher zu beurteilen, ob dies eine wirkliche Verbesserung gegenüber den früher verwendeten Methoden sei. Die Darstellung der Lunge erlaubte mit relativer Leichtigkeit einen vielfältigen Einblick. Bei mehr als 1000 Lungendarstellungen gab es keinen Anhalt für besondere Nebenwirkungen.

Auch die Beurteilung des Milzparenchyms ist zuverlässig gewesen. Die Darstellung des Knochenmarkes erlaubte die Bestimmung der Aktivität. Die Möglichkeit, die regionale Knochenmarksaktivität zu bestimmen, war sehr wertvoll, um die Wirkung der Therapie bei Patienten mit einem Lymphom oder Metastasen zu beurteilen.

Abschließend wird festgestellt, daß die Vorteile von Indium In113m in der einfachen Herstellung, im breiten Spektrum der Anwendbarkeit und in seinen physikalischen Eigenschaften liegen.

V. Toxizität von Indium für Tiere

a) Indiumsulfat

STEIDLE (1933) untersuchte im Rahmen einer Prüfung seltener Metalle das Indium. Er führte 0,85 und 1,0 g Indiumsulfat pro Kilogramm Körpergewicht in den Magen von Ratten ein. Es war mindestens in Spuren resorbiert worden, zeigte jedoch keine Wirkung. Bei den getöteten Tieren wurde es in der Leber nachgewiesen. Eine Menge von 1,2 g Indiumsulfat führte jedoch bei einer Ratte nach vier Tagen zum Tode. STEIDLE fand im drüsenlosen Teil des Magens kleine nekrotische Stellen, im Dünndarmabschnitt kleine Blutungen. Bei Dosen von über 2 g pro Kilogramm Körpergewicht, die auf die Zunge von Ratten gebracht wurden, trat eine erkennbare Wirkung nicht ein.

Dosen von 1 g Indiumsulfat pro Kilogramm Gewicht führte bei Kaninchen zu vorübergehenden Spasmen an den Hinterbeinen und zu Abmagerung. Eine Dosis von 1,3-2,0 g Indiumsulfat pro Kilogramm Gewicht führte innerhalb von 5-10 Tagen zum Tode. Die Harnausscheidung ging fast bis zur Harnverhaltung zurück. Es traten Lähmungserscheinungen auf, kurz vor dem Tode kam es zu Muskelkrämpfen. Bei der Untersuchung der Nieren fand man punktförmige

Blutungen in der Kapsel und Blut in den Harnkanälchen. Bei Hunden stellte man leichte Durchfälle fest, nachdem sie 0, 3 g und am nächsten Tag 0,5 g Indiumsulfat auf die Zunge bekommen hatten. Bei subcutaner Gabe von 0,15 bis 1,0 g pro Kilogramm Gewicht kam es bei weissen Ratten zur Parese der Beine und nach 4-10 Tagen zum Tode. Bei den toten Ratten fand man Indiumsulfat im Darminhalt, Indium in der Milz, den Nieren, im Harn, im Gehirn und in den Haaren.

Bei Fröschen hatten niedrigere Gaben Lähmungserscheinungen zur Folge. Bei der Untersuchung der Wirkung von Indiumsulfat auf die Erythrozyten von Rinder- und Kaninchenblut fand STEIDLE bei Konzentrationen von 1:25 eine leichte Hämolyse. Nach 1,5 bis 3 Stunden trat eine Agglutination auf. Am schnellsten und stärksten trat sie bei mittleren Konzentrationen auf. Rinderblutkörperchen wurden stärker agglutiniert.

Die folgende Tabelle 3 zeigt die Wirkung von Indiumsulfat in verschiedenen Konzentrationen auf Erythrozyten (STEIDLE 1933).

Tabelle 3: Wirkung verschiedener Konzentrationen von
Indiumsulfat auf Erythrozyten (STEIDLE
1933)

Konzentration von Indiumsulfat		Agglutination der Erythrozyten
1:10	bis 1:125	gering
1:250	bis 1:125000	vollkommen
1:250000	bis 1:500000	ganz gering
1:1000000		keine Agglutination

AUVERGNE, BOUISSON, CAUJOLLE und VOISIN (1965) untersuchten die Toxizität von Indiumsulfat bei Mäusen. Sie gaben 2 und 5 g Indiumsulfat/kg Körpergewicht in Form einer 10-%igen Indiumsulfatlösung, oral, intraperitoneal und intravenös. Die Toxizität war niedrig bei oraler Applikation, hoch bei intraperitonealer und intravenöser Gabe.

b) Indiumtrichlorid

STEIDLE (1933) untersuchte die Kreislaufwirkung von Indiumtrichlorid am isolierten Froschherzen. In einer Konzentration von 1 : 250000 trat eine leichte Verstärkung der Hubhöhe auf. Konzentrationen von 1 : 125000 bis 1 : 50000 verursachten meist einen diastolischen Herzstillstand.

Indiumchlorid in Konzentrationen von 1 : 1000 bis 1 : 5000 riefen in wenigen Sekunden irreversiblen diastolischen Herzstillstand hervor. Indiumsulfat hatte den gleichen Einfluß. Durch Atropin konnte die Wirkung weder verhindert noch aufgehoben werden.

STEIDLE (1933) fand bei Ratten, denen man über 2 1/2 Wochen über 4 g Indiumtrichlorid pro Kilogramm Gewicht eingegeben hatte, nach Tagen Indium im Harn und einige Zeit später Eiweiß und im Stuhl Spuren von Blut. Bei einigen trat Haarausfall auf. Nach Tötung wurde Indium in der Leber nachgewiesen.

VI. Beeinflussung der Indiumvergiftung durch Nebenschilddrüsenhormon und Dihydrotachysterin

SELYE, TUCHWEBER und GABBIANI fanden 1962, daß Indiumchlorid nach subcutaner Injektion bei der normalen Ratte als direkter Verkalkungsstoff wirkt und schwere Lebernekrosen mit Ikterus hervorruft. Eine vorausgehende Nebenschilddrüsenextirpation verhindert die lokale Verkalkung. Es beseitigt aber nicht die Lebernekrosen. Die Vorbehandlung mit Nebenschilddrüsenhormonen verhindert die Leberschädigung, verstärkt jedoch die lokale Gewebsverkalkung.

Bei den Versuchen wurden weibliche Albinoratten benutzt, denen man 20 mg InCl_3 in 2 ml Wasser injizierte. Die Gewebsveränderungen wurden autoptisch festgestellt und in einer willkürlichen Skala von 0 = keine Veränderungen, 1 = gerade wahrnehmbare, 3 = schwerste Veränderungen, ausgedrückt. In der folgenden Tabelle werden die Mittelwerte aufgezeigt.

Tabelle 4: Beeinflussung der Indiumvergiftung durch Nebenschilddrüsenhormon und Dihydrotachysterin (SELYE, TUCHWEBER und GABBIANI 1962)

Gruppe	Anz.d. Ratten	Behandlung	Leber- nekrosen	Hautver- kalkung	Mortalität %
1	15	keine	2,9	1,4	40
2	15	Dihydrota- chysterin	0	3,0	0
3	10	Nebenschild- drüsenhormon	0,6	1,4	20
4	15	Nebenschild- drüs.Entfernung	1,3	0	20

Aus der Tabelle ist ersichtlich, daß ohne Vorbehandlung schwere Lebernekrosen entstehen und eine hohe Mortalität vorliegt.

Unter einer Vorbehandlung mit DHT war die Mortalität gleich Null, während die Hautverkalkungen maximal waren. Die Mortalität wurde aber weder durch eine Nebenschilddrüsenvorbehandlung noch durch Nebenschilddrüsenentfernung besonders beeinflußt.

SELYE, TUCHWEBER und GABBIANI (1962) stellten also fest, daß das Nebenschilddrüsenhormon und der Vitamin-D-Abkömmling DHT gegen die Indiumvergiftung eine Schutzwirkung ausüben. Sie weisen außerdem darauf hin, daß unter allen bisher daraufhin untersuchten Gewebsverkalkern das Indiumchlorid der einzige Stoff ist, dessen Wirkung von der Nebenschilddrüse abhängt.

VII. Indium in der Therapie

a) Bei experimenteller Syphilis

JAHNEL (1940) gab syphilitischen Kaninchen mit doppelseitigen Primäraffekten der Hodenhaut 0,01 g Indiumchlorid pro Kilogramm Körpergewicht. Spirochäten wurden während einer Beobachtungsdauer von 23 Tagen immer in grosser Zahl nachgewiesen. Die Syphilome bildeten sich nicht zurück. Die Primäraffekte nahmen an Größe zu. Bei Verabreichung einer größeren Menge starb ein Tier am 7. Tag. Nach dem Tode wurden noch Spirochäten nachgewiesen. Die Syphilis konnte also auch mit einer tödlichen Dosis

nicht beeinflußt werden. Auch nach Gaben von Indium-natriumthiosulfat konnten gut bewegliche Spirochäten nachgewiesen werden. Die Syphilome bildeten sich nicht zurück. Erst bei Gaben von fast 0,1 g/kg Körpergewicht wurden am 26. Tag die Syphilome weicher und begannen sich zurückzubilden. Es wird aber angenommen, daß dies auch ohne die Therapie eingetreten wäre. Nach JAHNEL sprechen die Versuche nicht für einen bedeutenden Heil-effekt bei der Syphilis.

Auch in den Experimenten von LEVADITI (1932) konnte keine große Heilwirkung festgestellt werden.

b) Bei Trypanosomenkrankheiten

JAHNEL konnte 1940 jedoch eine Heilwirkung von Indium-natriumthiosulfat gegenüber der Infektion der weißen Maus mit einigen Trypanosomenstämmen feststellen. Auffallend sei der Heilerfolg bei dem Trypanosomenstamm Dourine gewesen. Eine Maus blieb 167 Tage am Leben. Vier Tage nach der Behandlung war sie parasitenfrei. JAHNEL (1940) stellte bei seinen Versuchen fest, daß die Heilwirkung der Menge des eingespritzten Präparates nicht proportional zu sein schien. Im allgemeinen habe jedoch die Indiumbehandlung nur eine lebensverlängernde Wirkung gehabt. Die beste Wirkung hatte die Dosis 1 : 300 gehabt. Hier wurde sehr häufig ein sehr langes Überleben der Tiere beobachtet. Die Wirkung sei jedoch noch bei einer Verdünnung von 1 : 1000 nachweisbar gewesen. Wurde Indiumnatriumthiosulfat vor der

Impfung mit dem Trypanosomenstamm Dourine gegeben, blieb das Blut parasitenfrei. Die Mäuse starben jedoch am 6. bzw. am 11. Tag. Nach JAHNEL (1940) ist die Herstellung weiterer Indiumverbindungen und ihre chemotherapeutische Prüfung nicht aussichtsreich.

D) Diskussion und Zusammenfassung

In dieser Arbeit sollte ein Überblick gegeben werden über

1. die therapeutische Anwendbarkeit
2. eine mögliche Gefährdung von Mensch und Tier durch Gallium und Indium.

Das 1875 entdeckte Element Gallium ist in Gesteinen und Erzen weit verbreitet. Eine wesentliche wirtschaftliche Bedeutung hat es bisher jedoch nicht erlangt. Die technische Gewinnung erfolgt nur als Nebenerzeugnis.

In der Therapie und Diagnostik ist Gallium nur in geringem Ausmaß, versuchsweise, ohne wesentlichen Erfolg eingesetzt worden. Teilweise verhinderte auch die Toxizität von Gallium und seinen Verbindungen die Anwendung der therapeutisch wirksamen Dosen, obwohl die Toxizität von Gallium und seinen Verbindungen nicht sehr hoch ist.

Da die Industrie nur wenig Gallium verarbeitet, ist eine Gefährdung von Mensch und Tier kaum gegeben.

Im Jahre 1863 wurde das zu den seltenen Elementen gehörende Indium von Reich und Richter entdeckt. Es ist in geringen Mengen in der Natur verbreitet. In der Industrie wird es nicht allzuviel verwendet. Eine wesentliche Bedeutung haben Indium und seine Verbindungen in der Therapie und Diagnostik nicht gefunden.

Die Toxizität von Indium ist bei oraler Gabe nicht hoch, bei intravenöser Verabreichung sind die toxischen Erscheinungen bedeutend ausgeprägter. Die Gefährdung von Mensch und Tier durch die Industrie ist unbedeutend.

E) Literaturverzeichnis
=====

1. ANDREWS, G.A., S.W. ROOT, H.D. KERMAN
Clinical studies with Gallium 72
Radiologie 61, 570 (1953)
2. AUVERGNE, E., H. BOUISSON, F. CAUJOLLE, C. VOISIN
Toxicité du sulfate d'indium pour la souris.
Compt. Rend. Soc. Biol. 158, 194 (1965)
3. BRUCER, M., G.A. ANDREWS, H.D. BRUNER
A study of Gallium-72
Radiology 61, 590 (1953)
4. BRUCER, M., G.A. ANDREWS, D.J. REHBOCK, S.W. ROOT,
J. GRAY
Autopsie studies of distribution of Gallium-72.
Radiology 61, 590 (1953)
5. BRUNER, H.D., J. GRAY, S.W. ROOT, M. BRUCER
Studies of the urinary excretion of Gallium
in man.
Radiology 61, 588 (1953)
6. BRUNER, H.D., B.M. COOPER, D.J. REHBOCK
Toxicity of Gallium-citrate in dogs and rats.
Radiology 61, 550 (1953)
7. BERSIN, Th.
Biochemie der Mineral- und Spurenelemente.
Akademische Verlagsgesellschaft Frankfurt am Main
471, 472 (1963)

8. DUDLEY, H.C., G.E. MADDOX, H.C. LA RUE
Studies of the metabolism of Gallium.
J. Pharm. Exp. Ther. 95, 482 (1949)

9. DUDLEY, H.C. J.I. MUNN, K.E. HENRY
Studies of the metabolism of Gallium II.
J. Pharm. Exp. Ther. 98, 105 (1950)

10. DUDLEY, H.C., H.H. MARRER
Studies of the metabolism of Gallium III.
Deposition in and clearance from bone.
J. Pharm. Exp. Ther. 106, 129 (1952)

11. DUDLEY, H.C., K.E. HENRY, B.F. LINDSLEY
Studies of the toxic action of Gallium II.
J. Pharm. Exp. Ther. 95, 409 (1950)

12. HARTMANN, R.E., R.L. HAYES
The binding of Gallium by blood serum.
J. Pharm. Exp. Ther. 168, 193 (1969)

13. JAHNEL, F.
Über die chemotherapeutischen Eigenschaften des
Indiums bei experimenteller Syphilis und Trypa-
nosomenkrankheiten.
Z. Immunitätsforsch. 98, 112 (1940)

14. KING, E.R., L.W. BRADY, H.C. DUDLEY
Therapeutic trials of radiogallium (Ga 72).
Arch. Int. Med. 90, 785 (1952)

15. LEVADITI, C., J. BARDET, A. TCHAKIRIAN,
A. VAISMAN
Propriétés therapeutiques de l'indium dans
les trypanosomiasés et la syphilis expérimentale.
Compt. rend. Acad. Sci. Paris, T. 194, 325 (1932)
16. MAC CORD, C.P., S.F. MEEK, G.C. HARROLD,
C.E. HEUSSNER
The physiologic properties of Indium and
its compounds.
Ind. Hyg. Toxicol. 24, 243 (1942)
17. NANETTI, L. R. VALLINI
Indagini sull'intestino di topo intossicato
da triclóruro di Gallio.
Arch. Sci. Biol. (Bologna) 48, 399 (1964)
18. PERKINS, D.P. JR., R.S. INGOLS
Effekt of internal irradiation on respiration
of rat liver slices.
Radiology 61, 545 (1953)
19. PODOSINOVSKI, V.V.
On the toxicity of Gallium compounds.
Gigiena truda i professional nye zabolevaniya
9, 45 (1965)
20. POTCHEN, E.J., M. ADATEPE, M. WELCH, E. ARCHE,
R. STUDER
Indium In $113m$ for visualizing body organs.
J. Amer. Med. Assoc. 205, 208 (1968)
21. RÖMPP, H.
Chemie-Lexikon; 6. Auflage
Franckh'sche Verlagsbuchhandlung Stuttgart
2, 2259 (1966)

22. SELYE, H. B. TUCHWEBER, G. GABBIANI
Beeinflussung der Indiumvergiftung durch Nebenschilddrüsenhormon und Dihydrotachysterin.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. u. Pharm. 244, 109 (1962)
23. SHEALY, C.N., S. ARONOW, G.L. BROWNELL
Gallium-68 as a scanning agent for intracranial lesions.
J. Nuclear Med. 5, 161 (1964)
24. STEIDLE, H.
Beiträge zur Pharmakologie des Indiums.
Arch. exp. Path. Pharmacol. 173, 458 (1933)
25. STOKINGER, H.E.
The metals.
Industrial Hyg. Toxicol. 2, 1048 (1962)
26. VALLINI, R.
Azione del triclorigenurio di Gallio sulla protrominemia e sul tempo di ricalcificazione del coniglio.
Arch. Ital. Sci. farm. 19, 53 (1963)
27. WATERSTRAT, R.M.
Gallium-Palladium alloys as dental filling material.
Public Health Reports 79, 638 (1964)
28. WOLLINS, W., V.P. BOND
Hematologic findings in human beings given therapeutic doses of Gallium-72.
Blood J. Hematol. (Boston) 72, 865 (1958)

Herrn Professor Dr. Dr. E. Weinig danke ich sehr für die freundliche Unterstützung durch Überlassen eines Arbeitsplatzes, für Ratschläge bei der Abfassung der Arbeit und die Übernahme des Korreferates.

Mein besonders herzlicher Dank gilt Frau Professor Dr. Dr. M.Geldmacher-v.Mallinckrodt für die Überlassung des Themas, für die große Hilfsbereitschaft und ihren zu jeder Zeit so freundlich erteilten Rat.

Lebenslauf

Am 27.12.1937 wurde ich als Sohn des Arztes Dr. Johannes Rohn und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Klein, in Berlin geboren.

Die Volksschule besuchte ich in Berlin. Anschließend kam ich in das Canisius-Kolleg in Berlin und erhielt 1957 das Reifezeugnis.

Vom Sommersemester 1961 bis zum Wintersemester 1961/62 studierte ich an der Universität Würzburg und bestand dort die Naturwissenschaftliche Vorprüfung am 11. April 1962. Im Sommersemester 1962 setzte ich mein Studium an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg fort und bestand dort am 11. März 1964 die ärztliche Vorprüfung und am 14. Dezember 1967 die ärztliche Prüfung.

Anschließend absolvierte ich meine Medizinalassistentenzeit in der Medizinischen Klinik der Universität Erlangen, im Versorgungs Krankenhaus Bayreuth, im Städtischen Krankenhaus Marktredwitz, in der Orthopädischen Klinik Bad Mergentheim und im Evangelischen Krankenhaus Ratingen. Zur Zeit bin ich als Assistenzarzt im Diakoniewerk Kaiserswerth tätig.

Offsetdruck-Fotodruck

J. Hogl, 8520 Erlangen Hauptstr. 109, (Nähe Martin-Luther-Platz) Tel. 22990